

Перші дані про результати міжнародного багатоцентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CP0691 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт® у комплексній терапії гнійного перитоніту.

С. Агоп¹, В.Х Шаріпова², К. Кашибадзе³, Д. Вашадзе⁴, В.Тевдорадзе⁵, І.В. Колосович⁶, С.Б.Пєєв⁷, А.В. Лігоненко⁸, В. Кожокару⁹, А. Бєлий¹⁰

¹*Медико-санітарна установа «Муніципальна клінічна лікарня» Кишинів, Молдова*

²*Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid Tashkent, Uzbekistan*

³*"Unimed Adjara" LLC - Batumi Referral Hospital Batumi, Georgia*

⁴*JSC EVEX/LTD Traumatology Tbilisi, Georgia*

⁵*Kutaisi Referral Hospital Kutaisi, Georgia*

⁶*Київська міська клінічна лікарня №4 Київ, Україна*

⁷*ДУ " Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України"
Харків, Україна*

⁸*Полтавська центральна районна клінічна лікарня, Полтава, Україна*

⁹*Республіканська клінічна лікарня Кишинів, Молдова*

¹⁰*Institute of Ambulance Chisinau, Moldova,*

РЕЗЮМЕ. Генералізовані форми перитоніту є основним фактором, який призводить до смерті, що не спричинена травмами, в усіх випадках надання невідкладної допомоги, та другою провідною причиною розвитку сепсису в тяжкохворих пацієнтів. Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку багатокомпонентного інфузійного розчину Реосорбілакт у терапії пацієнтів із діагнозом гнійного перитоніту. У міжнародному багатоцентровому рандомізованому дослідженні взяв участь 181 пацієнт віком від 18 до 60 років із діагнозом «гнійний перитоніт». Пацієнти отримували терапію препаратом Реосорбілакт у дозуванні відповідно до інструкції до застосування. Первинним показником ефективності терапії розглядалася зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день терапії. Як вторинні показники розглядалися зміни оцінки за шкалами APACHE II, SAPS II, MODS і MPI, а також зміна маркерів ендогенної інтоксикації на 3-й день терапії. Безпека препарату оцінювалася за допомогою аналізу небажаних явищ (НЯ) та життєво важливих показників через 3 дні терапії. На 3-й день лікування інфузійним розчином Реосорбілакт було зафіксовано статистично значущі зміни оцінки за шкалами SOFA (на $1,80 \pm 0,91$ бала), MODS (на $1,45 \pm 0,76$ бала) та MPI (на $1,84 \pm 5,03$ бала). Крім того, було виявлено статистично значуще покращення маркерів ендогенної інтоксикації (концентрації креатиніну, білірубіну, кількість лейкоцитів, рівень С-реактивного білка, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) на 3-й день лікування. Більшість НЯ (98,99 %) були легкими. Жодне з НЯ не було пов'язане з досліджуваним препаратом і не призвело до вибування пацієнта з

дослідження. Згідно з отриманими результатами, Реосорбілакт є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів із гнійним перитонітом. Дослідження RheoSTAT-CP0691 обґрунтовує доцільність включення препарату Реосорбілакт® у рутинні алгоритми лікування пацієнтів із гнійним перитонітом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: абдомінальний сепсис, септичний шок, перитоніт, дезінтоксикаційна терапія, інфузійна терапія, ефективність, безпека, Реосорбілакт.

The first data on international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0691 on the efficacy and safety of Rheosorbilact® infusion in therapy of purulent peritonitis

S. Agop¹, V. Sharipova², K. Kashibadze³, D. Vashadze⁴, V. Tevdoradze⁵, I. Kolosovich⁶, S. Peev⁷, A. Ligonenko⁸, V. Cojocar⁹, A. Bely¹⁰

¹ *Municipal Clinical Hospital Chisinau, Moldova,*

² *Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid Tashkent, Uzbekistan*

³ *"Unimed Adjara" LLC - Batumi Referral Hospital Batumi, Georgia*

⁴ *JSC EVEX/LTD Traumatology Tbilisi, Georgia*

⁵ *Kutaisi Referral Hospital Kutaisi, Georgia*

⁶ *Kyiv City Clinical Hospital No.4; National Medical University named after O.O. Bogomolets Kyiv, Ukraine*

⁷ *"Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Kharkov, Ukraine*

⁸ *Poltava Central District Hospital Poltava, Ukraine*

⁹ *Republican Clinical Hospital Chisinau, Moldova,*

¹⁰ *Institute of Ambulance Chisinau, Moldova,*

ABSTRACT. Generalized forms of peritonitis are a major factor leading to non-traumatic mortality in all cases of emergency care and the second leading cause of sepsis in critically ill patients. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of multicomponent infusion solution Reosorbilact in the treatment of patients diagnosed with purulent peritonitis. An international multicenter randomized study included 181 patients aged from 18 to 60 years with a diagnosis of purulent peritonitis. Patients received therapy with Reosorbilact according to the prescribing information for use. The primary endpoint of the effectiveness was change in SOFA scale on day 3 therapy. Changes in APACHE II, SAPS II, MODS, and MPI scores as well as changes in endogenous intoxication markers on day 3 therapy were considered as secondary endpoints. Safety was assessed by analysis of adverse events (AE) and vital signs after 3 days of therapy. On day 3 of treatment

with Reosorbilact statistically significant changes were observed in SOFA (1.80±0.91 points), MODS (1.45±0.76 points) and MPI (1.84±5.03 points) scales. There was a statistically significant improvement in markers of endogenous intoxication (creatinine, bilirubin, white blood cell count, C-reactive protein, neutrophil to lymphocyte ratio) on day 3 of treatment. The majority of AE (98.99 %) were mild. No AE were associated with the study preparation and did not result in the patient's withdrawal from the study. According to the results of RheoSTAT-CP0691, Rheosorbilact is an effective and safe drug for the treatment of patients with purulent peritonitis. It is advisable to include Rheosorbilact in routine treatment algorithms for patients with purulent peritonitis.

KEY WORDS: abdominal sepsis, septic shock, peritonitis, desintoxication therapy, infusion therapy, efficacy, safety, Reosorbilact.

Первые данные о результатах международного многоцентрового клинического исследования RheoSTAT-CP0691 по эффективности и безопасности инфузионного раствора Реосорбилакт® в комплексной терапии гнойного перитонита

С. Агоп¹, В.Х Шарипова², К. Кашибадзе³, Д. Вашадзе⁴, В.Тевдорадзе⁵, И.В. Колосович⁶, С.Б.Пеев⁷, А.В. Лигоненко⁸, В. Кожокару⁹, А. Белый¹⁰

¹Медико-санитарное учреждение «Муниципальная клиническая больница» Кишинёв, Молдова

²Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid Tashkent, Uzbekistan

³"Unimed Adjara" LLC - Batumi Referral Hospital Batumi, Georgia

⁴JSC EVEX/LTD Traumatology Tbilisi, Georgia

⁵Kutaisi Referral Hospital Kutaisi, Georgia

⁶Киевская городская клиническая больница №4 Киев, Украина

⁷ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» Харьков, Украина

⁸Полтавская центральная районная клиническая больница, Полтава, Украина

⁹Республиканская Клиническая Больница, Кишинёв, Молдова

¹⁰Institute of Ambulance Chisinau, Moldova,

РЕЗЮМЕ. Генерализованные формы перитонита являются основным фактором смерти, не вызванной травмами, во всех случаях оказания неотложной помощи и второй ведущей причиной развития сепсиса у тяжелобольных пациентов. Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность многокомпонентного инфузионного раствора Реосорбилакт в терапии пациентов с диагнозом гнойного перитонита. В международном многоцентровом рандомизированном исследовании принял

участие 181 пациент в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом «гно́йный перитонит». Пациенты получали терапию препаратом Реосорбилакт в дозировке согласно инструкции по применению препарата. Первичным показателем эффективности терапии рассматривалось изменение оценки по шкале SOFA на 3-й день терапии. В качестве вторичных показателей рассматривались изменения оценки по шкалам APACHE II, SAPS II, MODS и MPI, а также изменение маркеров эндогенной интоксикации на 3-й день терапии. Безопасность препарата оценивалась с помощью анализа нежелательных явлений (НЯ) и жизненно важных показателей через 3 дня терапии. На 3-й день лечения Реосорбилактом были зафиксированы статистически значимые изменения оценки по шкалам SOFA (на $1,80 \pm 0,91$ балла), MODS (на $1,45 \pm 0,76$ балла) и MPI (на $1,84 \pm 5,03$ балла). Кроме того, было выявлено статистически значимое улучшение маркеров эндогенной интоксикации (концентрации креатинина, билирубина, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) на 3-й день лечения. Большинство НЯ (98,99 %) были легкими. Ни одно из НЯ не было связано с препаратом исследования и не привело к выбыванию пациента из исследования. Согласно полученным результатам RheoSTAT-CP0691, Реосорбилакт является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с гно́йным перитонитом. Целесообразным является включение препарата Реосорбилакт в рутинные алгоритмы лечения пациентов с гно́йным перитонитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальный сепсис, септический шок, перитонит, дезинтоксикационная терапия, инфузионная терапия, эффективность, безопасность, Реосорбилакт.

Вступ

Гострий генералізований перитоніт є життєзагрозливою інтраабдомінальною патологією [1, 2]. Генералізовані форми перитоніту є основним фактором, який призводить до смерті, що не спричинена травмами, в усіх випадках надання невідкладної допомоги, та другою провідною причиною розвитку сепсису в тяжкохворих пацієнтів [6, 7]. У разі ненадання вчасної терапії в пацієнтів розвиваються бактеріємія, септицемія, септичний шок і поліорганна дисфункція [4]. Терапія гнійного перитоніту, що може супроводжуватися сепсисом і поліорганною недостатністю, є однією з найбільш складних і дискусійних проблем в абдомінальній хірургії. За останні 10 років частота гнійного перитоніту стала збільшуватися, а надія на вирішення проблеми тільки антибактеріальними засобами не виправдалася.

Летальність від поширених форм перитоніту, за даними різних досліджень, становить від 8 до 34 % [1, 3, 4, 7, 8].

Незважаючи на значний прогрес в ефективності лабораторних тестів, методів візуалізації, періопераційної ресусцитації та хірургічних технік, ведення пацієнтів із поширеними формами перитоніту потребує комплексного підходу та ставить складні завдання перед хірургами й анестезіологами [4, 5, 9]. Успіхи в лікуванні поширеного перитоніту поряд зі збереженням провідної ролі раннього хірургічного втручання, своєчасною ліквідацією джерела перитоніту, ретельною санацією й адекватним дрениванням черевної порожнини багато в чому залежать від придушення інфекції за допомогою інтенсивної антибактеріальної терапії, боротьби з інтоксикацією, усунення парезу кишківника, запобігання вторинним ускладненням і раціональної до- й післяопераційної інтенсивної терапії, спрямованої на усунення гемодинамічних порушень, корекцію об'ємних і метаболічних зрушень, а також від відновлення та підтримки на оптимальному рівні функції життєво важливих органів і систем.

Сучасна антибактеріальна терапія, методи інтра- й екстракорпоральної детоксикації, безсумнівно, дали змогу домогтися певних позитивних результатів у лікуванні перитоніту, але кінцеві результати його досі не можна вважати задовільними. Тому необхідними є дослідження й розроблення нових терапевтичних алгоритмів детоксикації та покращення реологічних показників крові в пацієнтів із перитонітом.

Відповідно до рекомендацій із ведення абдомінального сепсису Американської асоціації інфекційних захворювань, у пацієнтів із перитонітом варто проводити швидку інфузійну терапію з метою відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). У разі розвитку септичного шоку ресусцитацію слід починати негайно після виявлення гіпотензії. У пацієнтів без ознак зниження ОЦК внутрішньовенна інфузійна терапія має проводитися за підозри на інтраабдомінальну інфекцію [10]. У консенсусі Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії, присвяченому веденню інтраабдомінальних інфекцій, зазначається, що проведення інфузійної терапії для покращення мікросудинного кровотоку та збільшення хвилинного об'єму крові є невід'ємною складовою терапії абдомінального сепсису. Основною метою проведення інфузійної терапії є підвищення системного артеріального тиску (АТ). Згідно з консенсусом, препаратами першої лінії є кристалоїдні інфузійні розчини, що характеризуються високим профілем переносимості та є економічно доступними [11]. Після стабілізації гемодинамічних показників (досягнення рівня середнього АТ у межах від 65 до 90 мм рт. ст.) у пацієнтів

із генералізованим перитонітом рекомендовано застосовувати рестриктивний тип інфузійної терапії, тобто виключити можливість уведення надмірного об'єму інфузії, що може посилити набряк у черевній порожнині, підвищити інтраабдомінальний тиск, а також спричинити інші несприятливі впливи – від пошкодження глікокаліксу до зниження функції нирок [11-17].

Оскільки вирішити всі завдання інфузійної терапії й одночасно уникнути небажаного перевантаження рідиною за допомогою монокомпонентних розчинів у край складно, дедалі ширше застосовуються полікомпонентні інфузійні препарати. Щоб оцінити ефективність полікомпонентної інфузійної терапії в комплексному лікуванні перитоніту було проведено міжнародне багаточентрове клінічне дослідження RheoSTAT-CP0691. Об'єктом дослідження виступив препарат поліфункціональної дії Реосорбілакт[®], до складу котрого входять: сорбітол – 60 г, натрію лактат – 19 г, натрію хлорид – 6 г, кальцію хлорид – 0,1 г, калію хлорид – 0,3 г, магнію хлорид – 0,2 г, вода для ін'єкцій – до 1 л. Осмолярність препарату – 891 мОсм/л, рН – 6,0-7,6. Завданнями цього дослідження було оцінити наступні показники в пацієнтів із гнійним перитонітом, які отримували терапію препаратом Реосорбілакт:

- динаміку балів за інтегральними шкалами SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), MODS (Multiple Organ Dysfunction) і MPI (Mannheim Peritonitis Index);
- динаміку біохімічних показників ендогенної інтоксикації;
- динаміку імунологічних показників ендогенної інтоксикації;
- динаміку інтегральних показників ендогенної інтоксикації;
- безпеку досліджуваного препарату щодо частоти небажаних явищ (НЯ) та загальної виживаності.

Матеріали та методи

Було проведено електронний пошук у англійськомовних джерелах бази даних PubMed за останні 20 років за ключовими словами “peritonitis”, “purulent peritonitis” “septic shock”, “fluid resuscitation”, “sepsis resuscitation”, “infusion”. Також було проаналізовано огляд результатів міжнародного багаточентрового відкритого РКД IV фази із засліпленою оцінкою кінцевих точок ефективності ReoSTAT на підставі звіту, наданого компанією «Юрія-Фарм».

РКД ReoSTAT включало 629 пацієнтів із сепсисом, перитонітом, опіковою хворобою та пневмонією, котрі лікувалися в 37 клінічних центрах 6

країн. У субдослідженні ReoSTAT -CP0691 peritonitis брали участь 181 пацієнтів із 10 клінічних центрів 4 країн – України, Молдови, Грузії та Узбекистану відповідно до принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації, а також принципів якісної клінічної практики (ICH E6 GCP) і національних стандартів країн-учасниць. Процедура отримання інформованої згоди пацієнта відповідає національним стандартам країн-учасниць, вимогам належної клінічної практики ICH E6 GCP і етичним принципам, викладеним у поточній версії Гельсінської декларації. Дизайн дослідження представлено на рис. 1.

Обов'язкові критерії включення до субдослідження RheoSTAT-CP0691:

- чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років включно;
- 24 години й менше від моменту встановлення при первинній лапаротомії та ревізії черевної порожнини діагнозу «гнійний перитоніт» (поширений або розлитий перитоніт, тобто у двох і більше анатомічних відділах черевної порожнини) з індексом МРІ від 21 до 29 балів, що відповідає 2 ступеню тяжкості й реактивній фазі згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гострий перитоніт;
- власноручно підписана пацієнтом інформована згода на участь;
- початкове значення за шкалою SOFA 2 бали й вище.

Як досліджуваний препарат застосовувався Реосорбілакт[®], розчин для інфузій, який вводився внутрішньовенно крапельно в об'ємах відповідно до інструкції для медичного застосування протягом 3 днів.

Аналіз даних здійснювався в таких популяціях:

- популяція всіх включених пацієнтів (intent-to-treat, ІТТ): усі рандомізовані пацієнти, котрим була призначена та введена хоча б одна інфузія досліджуваного препарату й у яких є дані про бали SOFA як до, так і після застосування досліджуваного препарату чи препарату порівняння;
- популяція за протоколом (per protocol, РР): усі рандомізовані пацієнти, котрі завершили участь у дослідженні відповідно до протоколу (закінчили запропонований період лікування та спостереження без істотних відхилень);
- популяція безпеки (safety): усі рандомізовані пацієнти, котрі застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату чи препарату порівняння та завершили хоча б один візит оцінки параметрів безпеки.

Оцінка безпеки проводилася протягом усього дослідження. НЯ вважалася будь-яка виявлена в суб'єкта клінічного дослідження після

застосування лікарського препарату несприятлива з медичної точки зору подія, котра може й не мати причинно-наслідкового зв'язку з його застосуванням. Тобто НЯ могло являти собою будь-який несприятливий симптом (включаючи відхилення лабораторного показника від норми), скаргу чи захворювання, час виникнення котрого не виключає причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням лікарського (досліджуваного) продукту незалежно від наявності чи відсутності такого зв'язку. Як серйозне НЯ (СНЯ) розглядалася будь-яка несприятлива з медичної точки зору подія, що:

- призвела до смерті;
- була життєзагрозовою;
- стала причиною постійної/стійкої інвалідності чи непрацездатності;
- потребувала госпіталізації в стаціонар або стала причиною продовження термінів поточної госпіталізації;
- зумовила вроджену аномалію/дефект розвитку.

Крім того, як СНЯ фіксувалася будь-яка подія, що формально не підходила під перелічені вище критерії, але була значущою з погляду дослідника медичною подією. Усі інші НЯ, котрі не відповідають цим критеріям, розцінювались як «несерйозні».

У дослідження був включений усього 181 пацієнт, з яких 90 були рандомізовані в групу препарату Реосорбілакт. У популяцію ІТТ було включено 74/90 (82,22 %) пацієнтів із групи Реосорбілакту. У популяцію за протоколом увійшли 73/90 (81,11 %) пацієнтів. У популяцію безпеки увійшли всі рандомізовані пацієнти.

Основним параметром ефективності в цьому дослідженні була зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні, розрахована як різниця середніх (значення показника на момент включення в дослідження за вирахуванням значення показника наприкінці лікування). Додатково, як вторинні параметри ефективності, оцінювався широкий спектр біохімічних маркерів, імунологічних критеріїв і інтегральних показників тяжкості ендогенної інтоксикації, характерної для пацієнтів із поширеним гнійним перитонітом. Критерії оцінки ефективності та безпеки представлено в табл. 1.

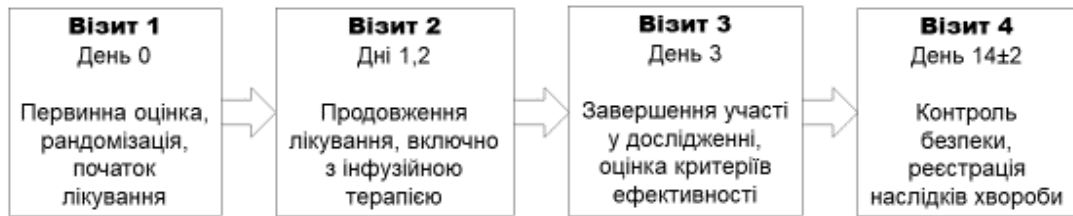


Рис. 1. Схема дизайну дослідження RheoSTAT-CP0691

Табл. 1. Критерії оцінки ефективності та безпеки в дослідженні RheoSTAT-CP0691

Оцінка ефективності проводилася шляхом порівняння початкових показників під час госпіталізації та показників на 3-й день терапії
<p>Основний параметр: зміна загального бала за шкалою SOFA Вторинні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна загального бала за шкалами APACHE II, SAPS II, MODS і MPI • Оцінка ендогенної інтоксикації на підставі: – біохімічних маркерів: концентрації в сироватці крові глюкози, натрію, калію, сечовини, креатиніну, загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), γ-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази, прокальцитоніну, альбумінової фракції, стандартного бікарбонату та лактату; – імунологічних критеріїв: кількісний уміст лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів із розрахунком лейкоцитарного, ядерного та гематологічного індексів інтоксикації (II), відношення нейтрофілів і лімфоцитів, концентрація С-реактивного білка (СРБ), імуноглобулінів, інтерлейкінів 1 і 2, компонентів комплементу 3 та 4; – клінічних ознак (адинамія, апатія, слабкість, порушення пам'яті, сну, дратівливості, анорексія), параметрів електрокардіограми, показників центральної гемодинаміки й оцінки свідомості за шкалою Глазго
Оцінка безпеки
<ul style="list-style-type: none"> • Загальна частота НЯ • Частота СНЯ • Частота НЯ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату • Частота НЯ, що призвели до вибування пацієнта з дослідження • Частота НЯ, раніше не описаних в інструкції з використання досліджуваного препарату • Частота виникнення поліорганної недостатності • Загальне виживання пацієнтів (%) під час подальшого спостереження (день 14±2)

Результати та їх обговорення

Існують два основні класи інфузійних засобів – колоїди та кристалоїди. До колоїдів відносять альбумін, гідроксіетилкрахмаль і желатин. Завдяки онкотичній активності колоїди теоретично мали би сповільнювати капілярний витік. Однак у пацієнтів із тяжкою інфекцією цей ефект доволі короткотривалий через пошкодження глікокаліксу [18, 19]. Порівняно з кристалоїдами, колоїди мають дещо довший період напіввиведення з

внутрішньосудинного простору, хоча капілярний витік впливає на обидва класи [20]. Інші гіпотетичні переваги колоїдів включають протизапальний ефект і здатність до поглинання оксиду азоту, але це стосується тільки альбуміну [21]. На сьогодні немає жодного великого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), яке доводило би чітку різницю в смертності між інфузійною терапією за допомогою кристалоїдів або колоїдів у разі пневмонії чи сепсису. Доволі великим було РКД SAFE, що включало критично хворих дорослих і порівнювало 0,9 % розчин хлориду натрію й альбумін як засоби рідинної ресусцитації. Незважаючи на відсутність значущої різниці у 28-денній смертності в загальній групі, вказували на кращі результати при використанні альбуміну в пацієнтів із тяжким сепсисом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, але гірші в пацієнтів із тяжким травматичним ураженням мозку [22, 23].

Розчини гідроксіетилкрохмалю пов'язують із гострим ушкодженням нирок у критично хворих осіб, у зв'язку з чим їх визнано небезпечними в США та Європі [24, 25]. Останні міжнародні настанови щодо ведення сепсису не рекомендують використовувати колоїди як початковий розчин для рідинної ресусцитації через відсутність переваг і надмірні витрати [26].

Серед кристалоїдів можна виокремити небуферні розчини (ізотонічний розчин натрію хлориду) та буферні мультиелектролітні розчини, що різняться за своїм складом, концентрацією хлоридів, рН та осмолярністю, але є наближеними до плазми, у порівнянні з ізотонічним розчином натрію хлориду. Ресусцитація із застосуванням 0,9 % розчину натрію хлориду пов'язана з виникненням гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, гострого ушкодження нирок і небезпечних функціональних порушень із боку життєво важливих органів [27-30]. Незважаючи на це, ізотонічний розчин натрію хлориду на сьогодні залишається найуживанішим кристалоїдним розчином [31], який також найчастіше використовують як розчинник для внутрішньовенного введення різних лікарських засобів [28]. Два нещодавні РКД SALT-ED і SMART указують на явні переваги збалансованих буферних розчинів над ізотонічним розчином натрію хлориду. Хоча різниці в короткотривалій смертності не було, введення 0,9 % розчину натрію хлориду асоціювалося з вищим ризиком гострого ушкодження нирок, включно зі смертю, потребою в діалізі чи тривалому порушенні функції нирок [29, 30].

На особливу увагу заслуговують інфузійні розчини, що містять багатоатомні спирти, насамперед сорбітол, який має низку переваг: 1) завдяки повільнішому перетворенню на моносахариди утилізується краще, ніж глюкоза, й не спричиняє вуглеводного перевантаження; 2) після введення швидко

включається в загальний метаболізм (80 % утилізується печінкою, 5 % відкладається в тканинах мозку, міокарді та скелетних м'язах, решта виділяється із сечею чи використовується для невідкладних енергетичних потреб); 3) усуває зумовлений ацетилхоліном спазм кишківника, стимулює перистальтику без різкого її посилення, що обґрунтовує його використання в післяопераційному періоді; 4) в гіпертонічній концентрації має значну протинабрякову дію, зокрема сприяє зворотному розвитку набряку легень, характеризується осмотичним діуретичним ефектом, що важливо за умов олігоанурії та гострого ушкодження нирок; 5) завдяки потужній холецистокінетичній і холеретичній дії сприяє відновленню нормальної функції травної системи, має доведений терапевтичний ефект у разі гострих і хронічних гепатитів і токсичних уражень печінки; 6) в ізотонічній концентрації діє як дезагрегант, покращуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин.

Серед сорбітоловмісних засобів варто відзначити комплексний інфузійний препарат поліфункціональної дії Реосорбілакт[®] виробництва компанії «Юрія-Фарм» (Україна). Крім сорбітолу він містить інші важливі електроліти – калій, кальцій і магній, але вміст хлоридів у ньому лише 112,7 ммоль/л, що зменшує ризик гіперхлоремічного ацидозу. Іншим важливим компонентом Реосорбілакту є натрію лактат, який забезпечує залужнювальну дію, підвищує резервну й титровану лужність крові, корегує метаболічний ацидоз, який часто ускладнює тяжкі інфекції, сепсис, перитоніт, кишкову непрохідність, ниркову недостатність, опіки, шок, хронічну гіпоксію тощо. Препарат позитивно впливає на роботу серця, регенерацію та дихальну функцію крові, стимулює функції системи мононуклеарних фагоцитів, має дезінтоксикаційну дію, посилює діурез, покращує роботу нирок і печінки. Концентрація натрію лактату в Реосорбілакті в 5-6 разів вища (160-180 ммоль/л), аніж у більшості інфузійних розчинів, що забезпечує потужний лікувальний ефект.

Наявність у складі Реосорбілакту двох середників із синергічною дезінтоксикаційною дією та здатністю до корекції кислотно-лужного й водно-електролітного балансу ставить цей препарат в один ряд із найпотужнішими дезінтоксикаційними засобами [32]. Успішний досвід застосування Реосорбілакту для дезінтоксикації та нормалізації реології крові в пацієнтів із тяжкими гнійно-запальними хворобами, як перитоніт [33], деструктивний панкреатит [34], синдром діабетичної стопи [35], дає змогу припускати покращення клінічних наслідків у разі пневмонії. На додачу в одному з клінічних досліджень встановлено, що введення Реосорбілакту хворим на пневмонію сприяє ранній нормалізації температури тіла, зникненню проявів

астеновегетативного синдрому та скороченню середньої тривалості госпіталізації, стабілізації кислотно-основного стану й показників коагулограми [36].

Зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні

Популяція ITT

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою SOFA становило $2,38 \pm 0,59$ бала в групі Реосорбілакту. На 3-й день середнє значення за шкалою SOFA дорівнювало $0,58 \pm 0,84$ бала. Середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,80 \pm 0,91$ бала.

У ході додаткового аналізу було виявлено, що зміни середнього значення за шкалою SOFA на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими ($p < 0,001$) у пацієнтів, які отримували Реосорбілакт (рис. 1).

Популяція PP

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою SOFA становило $2,37 \pm 0,59$ бала. На 3-й день терапії Реосорбілактом середнє значення за шкалою SOFA дорівнювало $0,55 \pm 0,80$ бала. Середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,82 \pm 0,89$ (рис. 2).

Зміна загального бала за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні

Популяція ITT

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою MODS становило $2,22 \pm 1,11$ бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MODS дорівнювало $0,77 \pm 1,27$ бала в групі Реосорбілакту. Середня зміна оцінки за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,45 \pm 0,76$ бала.

У ході додаткового аналізу виявлено, що зміни середнього значення за шкалою MODS на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні в групі Реосорбілакту були статистично значущими ($p < 0,001$) (рис. 1).

Популяція PP

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою MODS становило $2,21 \pm 1,12$ бала в групі Реосорбілакту. На 3-й день середнє значення за шкалою MODS дорівнювало $0,75 \pm 1,27$ бала. Середня зміна оцінки за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,45 \pm 0,76$ бала (рис. 2).

Зміна загального бала за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні

Популяція ITT

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою MPI становило $22,61 \pm 2,27$ бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MPI в пацієнтів, які отримували Реосорбілакт, дорівнювало $20,77 \pm 5,43$ бала. Середня зміна оцінки за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,84 \pm 5,03$ бала.

У ході додаткового аналізу було виявлено, що зміни середнього значення за шкалою MPI на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими (рис. 2).

Популяція PP

При надходженні середнє значення (\pm стандартне відхилення) за шкалою MPI становило $22,62 \pm 2,28$ бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MPI в пацієнтів, які отримували Реосорбілакт, дорівнювало $20,92 \pm 5,31$ бала. Середня зміна оцінки за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,70 \pm 4,92$ бала (рис. 3).

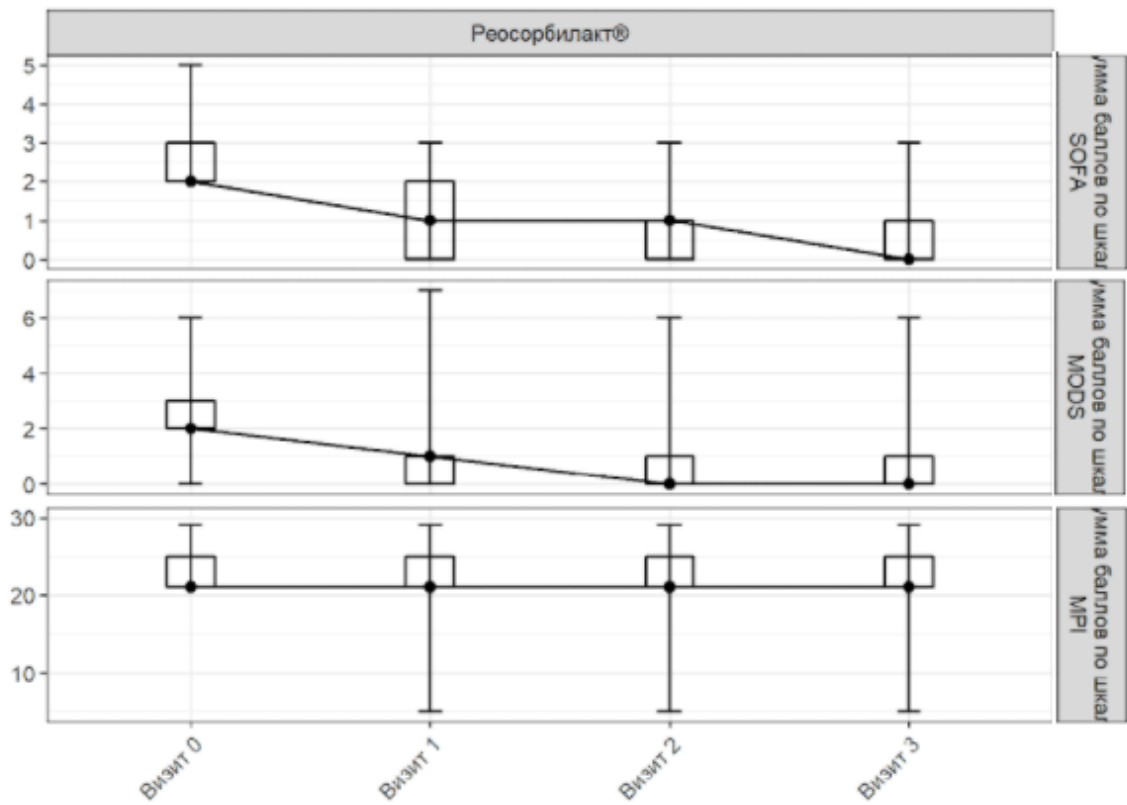


Рис. 2. Оцінка за шкалами SOFA, MODS і MPI в ІТТ-популяції

Візит 0 Візит 1 Візит 2 Візит 3

Сума балів за шкалою SOFA

Сума балів за шкалою MODS

Сума балів за шкалою MPI

Реосорбілакт

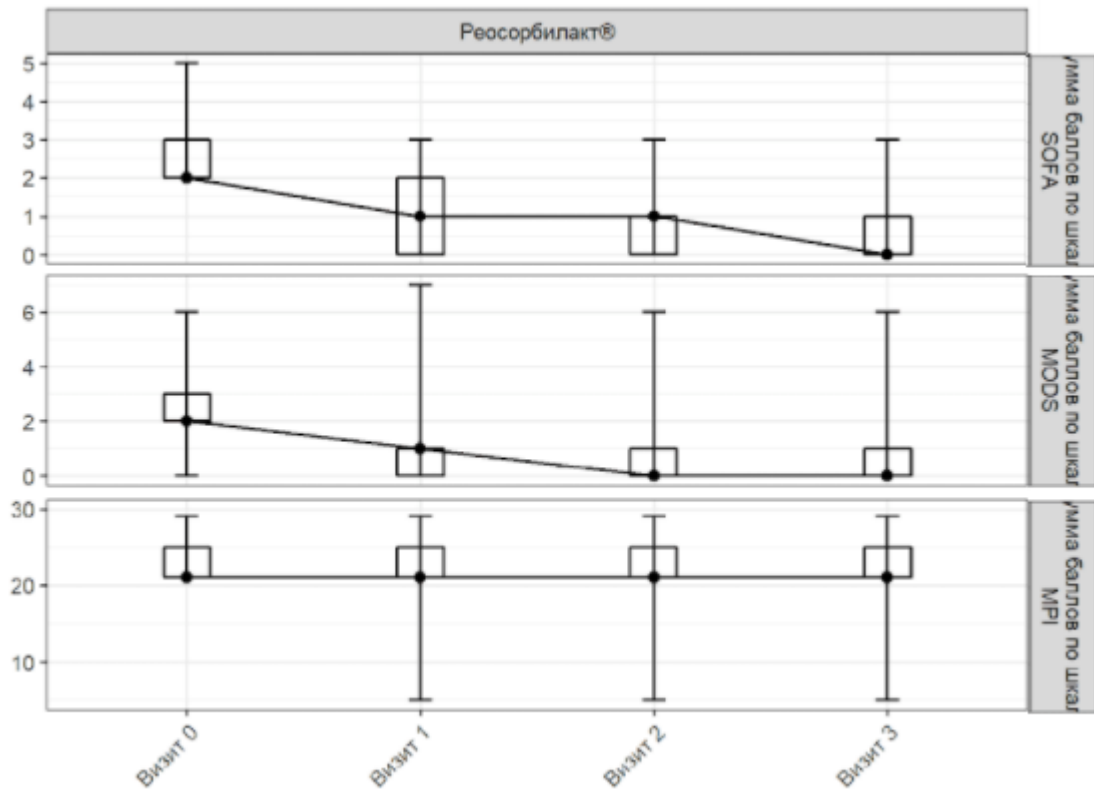


Рис. 3. Оцінка за шкалами SOFA, MODS і MPI в PP-популяції

Візит 0

Візит 1

Візит 2

Візит 3

Сума балів за шкалою SOFA

Сума балів за шкалою MODS

Сума балів за шкалою MPI

Реосорбілакт

Зміни маркерів ендогенної інтоксикації в ІТТ-популяції (рівні лейкоцитів, лімфоцитів, СРБ, білірубіну та креатиніну)

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) числа лейкоцитів становила $10,95 (9,62-11,95) \times 10^9/\text{л}$ у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) числа лейкоцитів дорівнювала $7,10 (6,00-8,43) \times 10^9/\text{л}$ у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни числа лейкоцитів на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ($p < 0,001$).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації СРБ становила $10,00 (6,00-14,00)$ мг/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації СРБ дорівнювала $0,00 (0,00-21,00)$ мг/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації СРБ на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ($p < 0,001$).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів становила 4,44 (4,00-7,61) у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів дорівнювала 4,08 (3,64-4,59) у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження всередині груп були статистично значущими ($p < 0,001$).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації загального білірубіну становила 16,00 (12,00-17,90) мкмоль/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації загального білірубіну дорівнювала 11,15 (7,00-15,82) мкмоль/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації загального білірубіну на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ($p < 0,001$).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації креатиніну становила 102,00 (84,50-109,00) ммоль/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації креатиніну дорівнювала 90,00 (70,00-102,00) ммоль/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації креатиніну на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими (основна група: $p < 0,001$).

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в РР-популяції на 3-й день терапії продемонстрована на рис. 4.

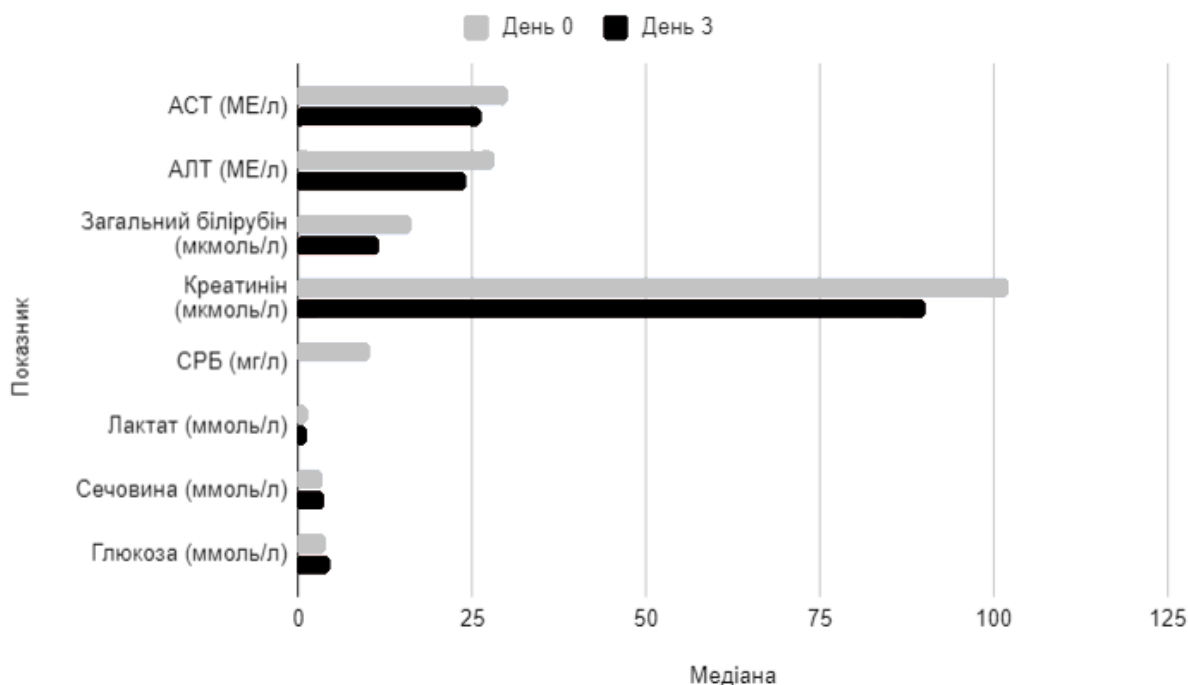


Рис. 4. Зміна медіани показників біохімічного аналізу крові на 3-й день терапії Реосорбілактом у РР-популяції

Аналіз небажаних явищ

За час дослідження НЯ було зареєстровано в 63 пацієнтів (890 НЯ) групи Реосорбілакту. Всього було зареєстровано 1 НЯ, що було розцінено як пов'язане з досліджуваним препаратом, в 1 пацієнта в основній групі. Всього в дослідженні було зареєстровано 3 СНЯ (2 СНЯ в групі Реосорбілакту). Жодне з СНЯ не було пов'язано з досліджуваним препаратом і не призвело до вибування пацієнта з дослідження. Згідно з результатами аналізу безпеки, застосування препарату Реосорбілакт має прийнятний профіль безпеки.

Із 890 НЯ, зареєстрованих у групі Реосорбілакту, 881 НЯ (98,99 %) були легкого ступеня тяжкості, 6 НЯ (0,67 %) – середнього ступеня тяжкості та 3 тяжкі НЯ (0,34 %). Не було зареєстровано СНЯ, що призвели би до вибування пацієнтів із дослідження. Також не було зареєстровано СНЯ, пов'язаних із досліджуваним препаратом; найімовірніше, вони були пов'язані з основним захворюванням (гнійним перитонітом). Загальна виживаність у групі Реосорбілакту на 14-й день від початку дослідження становила 100 %.

Життєво важливі показники

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) температури тіла становила 37,00 °С. На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) температури тіла дорівнювала 36,60 (36,60-36,80) °С.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) частоти серцевих скорочень (ЧСС) становила 88,00 (82,50-90,00) уд/хв. На 3-й день терапії Реосорбілактом медіана (міжквартильний діапазон) ЧСС знизилася до 82,00 (76,00-86,00) уд/хв.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) систолічного артеріального тиску (САТ) становила 115,00 (110,00-120,00) мм рт. ст. На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) САТ дорівнювала 120,00 (115,00-120,00) мм рт. ст.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становила 75,00 (70,00-80,00) мм рт. ст. На 3-й день терапії Реосорбілактом медіана (міжквартильний діапазон) ДАТ дорівнювала 75,00 (70,00-80,00) мм рт. ст.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) частоти дихання (ЧД) становила 18,00/хв (17,00-18,00). На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) ЧД дорівнювала 18,00/хв (17,00-18,00).

Результати електрокардіографії

При надходженні середня (\pm стандартне відхилення) ЧСС становила 88,00 \pm 11,40 уд/хв. На 3-й день терапії середня (\pm стандартне відхилення) ЧСС дорівнювала 82,12 \pm 11,67 уд/хв.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу PR становила 106,00 (102,00-141,50) мс. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу PR дорівнювала 126,00 (104,00-146,00) мс.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) ширини комплексу QRS становила 0,10 (0,09-0,10) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) ширини комплексу QRS дорівнювала 0,10 (0,09-0,10) с.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QT становила 0,35 (0,33-0,37) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QT дорівнювала 0,36 (0,34-0,38) с.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QTc становила 0,39 (0,37-0,42) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QTc дорівнювала 0,40 (0,38-0,42) с.

При надходженні в 5,68 % (n=5/90) пацієнтів було виявлено клінічно значущі відхилення результатів електрокардіографії. На 3-й день у 2,27 % (n=2/90) пацієнтів було виявлено клінічно значущі відхилення.

Уже на 3-й день терапії в більшості пацієнтів спостерігалися нормалізація температури тіла, функції нирок і покращення оцінки за більшістю шкал оцінки, що використовувалися в дослідженні (табл. 2).

Табл. 2. Параметри оцінки ефективності препарату Реосорбілакт до та після терапії*

Показники, одиниці	Початкові			На 3-й день			P
	n	Me	МКД	n	Me	МКД	
<i>Сума балів за шкалою</i>							
SOFA	74	2	2-3	74	0	0-1	<0,001
APACHE II	74	3	2-5	74	3	1-4	0,118
SAPS II	74	14	8-18	74	14	8-16	0,121
MODS	74	2	2-3	74	0	0-1	<0,001
MPI	74	21	21-25	74	21	21-25	0,005
Температура тіла, °C	74	37	36,80-37,40	74	36,6	36,6-36,8	<0,001
ЧСС, уд/хв	74	88,5	84,25-90,00	74	82	78,25-88,00	<0,001
САТ, мм рт. ст.	74	115	110-120	74	115	110-125	0,331
ДАТ, мм рт. ст.	74	75	70-80	74	75	70-80	0,071
ЧД за 1 хв	74	18	17-18	74	17	17-18	0,006
Сечовина, ммоль/л	74	3,4	3,00-4,50	74	3,60	3,00-4,58	0,477
Креатинін, мкмоль/л	74	102,00	84,50-109,00	74	90,00	80,00-102,00	<0,001
Загальний білірубін, мкмоль/л	74	16,00	12,00-17,90	74	11,15	7,00-15,82	<0,001

АлАТ, МО/л	74	28,00	22,00-30,00	74	24,00	20,00-30,00	0,022
АсАТ, МО/л	74	30,00	24,00-32,75	74	26,00	22,00-32,00	0,015
Альбумінова фракція, %	15	63,80	58,00-65,25	15	61,50	57,22-63,87	0,397
СРБ, мг/л	73	10,00	6,00-14,00	73	0,00	0,00-10,00	<0,001
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	74	210,00	190,00-235,25	74	220,00	194,00-301,25	<0,001
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	74	10,95	9,62-11,95	74	7,10	6,00-8,43	<0,001
Ядерний П	62	0,05	0,05-0,09	63	0,05	0,03-0,06	<0,001
Лейкоцитарний П	62	4,20	2,37-4,31	63	1,64	0,79-4,10	<0,001
Гематологічний П	62	4,00	3,82-4,32	63	3,35	2,57-4,00	<0,001
Індекс нейтрофіли/лімфоцити	62	4,44	4,00-7,61	64	4,08	3,64-4,59	<0,001

*Примітки: * дані зі звіту про результати РКД RheoSTAT-CP0691, наданого компанією «Юрія-Фарм»; n – кількість спостережень; Me (МКД) – медіана (міжквартильний діапазон).*

Обговорення

З огляду на те що пацієнти з гнійним перитонітом 2 ступеня тяжкості оцінюються як такі, що мають сепсис, первинним критерієм ефективності терапії була обрана шкала SOFA, котра дає змогу визначати в кількісному вираженні тяжкість органно-системних порушень і контролювати ефективність терапії в динаміці у хворих із сепсисом. У зв'язку з тим що популяція пацієнтів із гнійним перитонітом і сепсисом є гетерогенною не тільки за характером і вираженістю органної недостатності, а й за віком і коморбідними станами, що відбивається на особливостях перебігу захворювання, як вторинні критерії оцінки ефективності використовувалися шкали MODS. Для оцінки тяжкості перитоніту в динаміці використовувався індекс MPI.

У результаті оцінки первинного критерію ефективності – зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням

при надходженні – в популяції всіх включених пацієнтів (основна популяція для оцінки первинного критерію ефективності) середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила $1,80 \pm 0,91$ бала. Аналогічні результати отримано в популяції за протоколом: середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем дорівнювала $1,82 \pm 0,89$ бала.

При додатковому аналізі змін параметрів на 3-й день порівняно з вихідним рівнем було виявлено, що в групі Реосорбілакту спостерігаються статистично значуще зниження вираженості поліорганної недостатності та тяжкості стану за такими оцінюваними шкалами, як SOFA, MODS II та MPI, зниження вираженості ендогенної інтоксикації, що оцінюється за біохімічними (концентрації креатиніну, білірубіну) й імунологічними (кількість лейкоцитів, СРБ, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) показниками, а також зниження середніх значень температури та ЧСС.

У групі Реосорбілакт також спостерігалися статистично значуща зміна на 3-й день порівняно з вихідним рівнем таких параметрів ендогенної інтоксикації, як АсАТ, АлАТ, середньомолекулярні олігопептиди, число тромбоцитів, а також зниження ЧД.

Потрібно зауважити, що вже на 3-й день терапії в учасників основної групи виявлено зменшення відсотка відхилень деяких лабораторних показників функції елімінаційних органів (рис. 5).

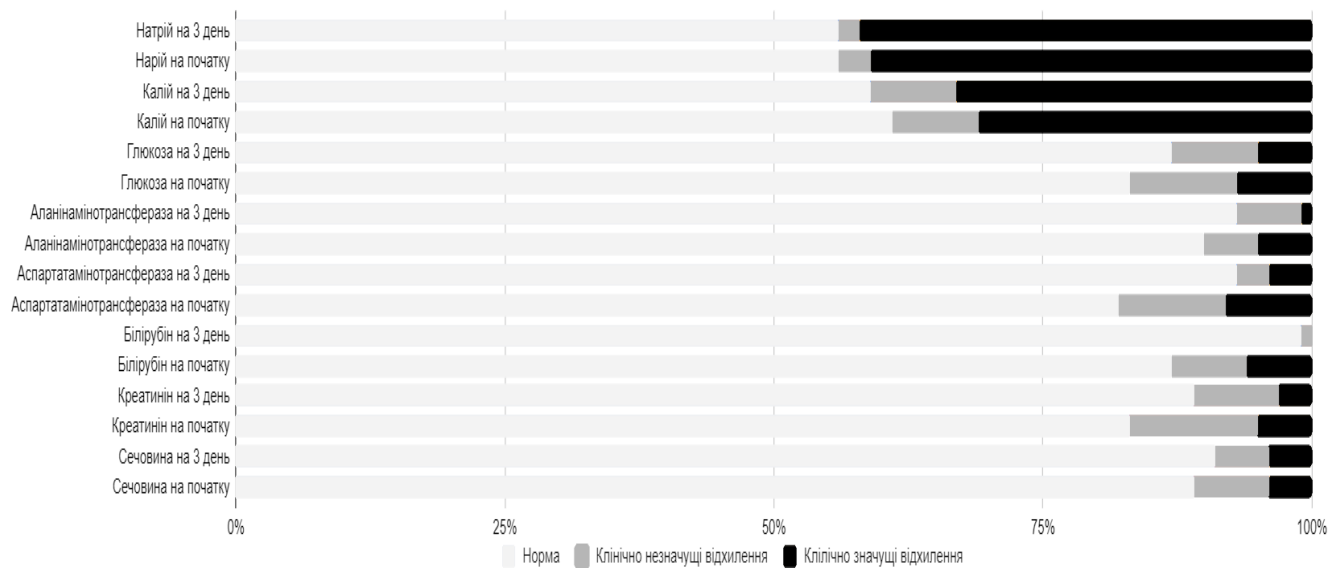


Рис. 5. Відсоток відхилень показників функції елімінаційних органів, глюкози й електролітів крові до та після 3-денного курсу лікування Реосорбілактом

Норма	Клінічно незначущі відхилення	Клінічно значущі відхилення
Натрій на 3-й день	Натрій на початку	
Калій на 3-й день	Калій на початку	
Глюкоза на 3-й день	Глюкоза на початку	
АлАТ на 3-й день	АлАТ на початку	
АсАТ на 3-й день	АсАТ на початку	
Білірубін на 3-й день	Білірубін на початку	
Креатинін на 3-й день	Креатинін на початку	
Сечовина на 3-й день	Сечовина на початку	

Отже, отримані результати свідчать про те, що препарат Реосорбілакт ефективно забезпечує поліпшення стану пацієнтів, зниження вираженості поліорганної недостатності, ендогенної інтоксикації за більшістю оцінених у дослідженні показників у пацієнтів із гнійним перитонітом.

Висновки

Наявна на сьогодні доказова база та сучасні міжнародні настанови віддають перевагу збалансованим кристалоїдним інфузійним розчинам як патогенетичній терапії генералізованого перитоніту й абдомінального сепсису.

Як свідчать результати відкритого із засліпленою оцінкою РДК RheoSTAT-CP0691, введення пацієнтам із гнійним перитонітом Реосорбілакту шляхом внутрішньовенної інфузії дозою 200-400 мл/добу впродовж 3 днів значно покращує клінічний стан, про що свідчать дані зміни інтегральних показників стану пацієнтів за шкалами SOFA, MODS і MPI. Малооб'ємна інфузійна терапія Реосорбілактом (200-400 мл на добу) сприяє збільшенню ОЦК і зменшенню загального об'єму інфузії, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту, без ризику гіпергідратації та перевантаження рідиною, що особливо важливо для пацієнтів у критичних станах. Лактат у складі Реосорбілакту (екзогенний) не впливає на рівень ендогенного лактату, що зумовлює високий профіль безпеки застосування розчину. У комплексі інтенсивної терапії введення Реосорбілакту сприяло зниженню гіпертермії, ЧСС і рівня лейкоцитів як прояву ендогенної інтоксикації. Застосування Реосорбілакту вже за перші 3 дні інтенсивної терапії забезпечувало швидку й безпечну нормалізацію реологічних показників крові в пацієнтів із гнійним перитонітом. Отже, Реосорбілакт є ефективним і безпечним засобом для терапії пацієнтів із гнійним перитонітом. Дослідження RheoSTAT-CP0691

обґрунтовує доцільність застосування препарату Реосорбілакт® у комплексній терапії гнійного перитоніту.

Література

1. Adesunkanmi A.R.K., Oseni S.A., Adejuyigbe O., et al. Acute generalized peritonitis in African children: assessment of severity of illness using modified APACHE II score. *ANZ J. Surg.* 2003; 73: 275-9.
2. Drexel S., Tseng D. Primary peritonitis: an index case of mycoplasma hominis infection in a healthy female. *Case Rep. Surg.* 2018; 2018: 1-4.
3. Ghosh P., Mukherjee R., Sarkar S., et al. Epidemiology of secondary peritonitis: analysis of 545 cases. *Int. J. Sci. Stud.* 2016; 3: 83-8.
4. Ross J.T., Matthay M.A., Harris H.W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018; 361: k1407.
5. Strobel O., Werner J., Büchler M. Surgical therapy of peritonitis. *Chirurg.* 2011; 82: 242-8.
6. Sartelli M., Catena F., Ansaloni L., et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW study. *World J. Emerg. Surg.* 2014; 9: 37.
7. Chichom-Mefire A., Fon T., Ngowe-Ngowe M. Which cause of diffuse peritonitis is the deadliest in the tropics? A retrospective analysis of 305 cases from the south-west region of Cameroon. *World J. Emerg. Surg.* 2016; 11: 14.
8. Adesunkanmi A.R.K., Badmus T.A. Pattern of antibiotic therapy and clinical outcome in acute generalized peritonitis in semi-urban and rural Nigerians. *Chemotherapy.* 2006; 52: 69-72.
9. Søreide K., Thorsen K., Søreide J. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.* 2014; 101: e51-64.
10. Armstrong C. Updated guideline on diagnosis and treatment of intra-abdominal infections. *American Family Physician.* 2010 Sep 15; 82 (6).
11. Sartelli M., Catena F., Moore E. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery.* 2017; 12: 22.
12. Hippensteel J.A., Uchimido R., Tyler P.D., Burke R.C., Han X., Zhang F., et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit. Care.* 2019; 23 (259). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2>.

13. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2: S1.

14. Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2014; 46: 361-80.

15. Heung M., Wolfgram D.F., Kommareddi M., Hu Y., Song P.X., Ojo A.O. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27: 956-61.

16. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P., et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009; 76: 422-7.

17. Stein A., de Souza L.V., Beletini C.R., Menegazzo W.R., Viégas J.R., Costa Pereira E.M., et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit. Care*. 2012; 16: R99.

18. Best M.W., Jabaley C.S. Fluid management in septic shock: a review of physiology, goal-directed therapy, fluid dose, and selection. *Curr. Anesthesiol. Rep*. 2019; 9: 151-157. <https://doi.org/10.1007/s40140-019-00330-3>.

19. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br. J. Anaesth*. 2016; 116 (3): 339.

20. Hahn R., Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2016; 33 (7): 475-82.

21. Caironi P., Tognoni G., Masson S., Fumagalli R., Pesenti A., Romero M., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med*. 2014; 370 (15): 1412-21.

22. Finfer S., Bellomo R., Boyce N., French J., Myburgh J., Norton R., et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350 (22): 2247-56.

23. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J., Cooper D., Finfer S., Bellomo R., Norton R., Bishop N., Kai Lo S., Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients

with traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 30; 357 (9): 874-84. doi: 10.1056/NEJMoa067514.

24. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., Billot L., Cass A., Gattas D., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (20): 1901-11.

25. Perner A., Haase N., Guttormsen A., Tenhunen J., Klemenzson G., Åneman A., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (2): 124-34.

26. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552.

27. MacDonald N., Pearse R. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br. J. Anaesth.* 2017; 119 (suppl. 1): i63-71.

28. Magee C.A., Bastin M.L.T., Laine M.E., Bissell B.D., Howington G.T., Moran P.R., et al. Insidious harm of medication diluents as a contributor to cumulative volume and hyperchloremia: a prospective, open-label, sequential period pilot study. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (8): 1217-23.

29. Self W.H., Semler M.W., Wanderer J.P., Wang L., Byrne D.W., Collins S.P., et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 819-28.

30. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., Ehrenfeld J.M., Wang L., Byrne D.W., et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 829-39.

31. Dalton C. Why did sterile salt water become the IV fluid of choice? *NPR*. 2018. Available at: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/03/31/597666140/why-did-sterile-salt-water-become-the-iv-fluid-of-choice>. Accessed: 02/04/2018.

32. Кондрацкий Б., Новак В. Опыт применения в клинической практике комплексного инфузионного препарата Реосорбилакта. *Мистецтво лікування*. 2006; № 1: с. 34-36.

33. Хамидов Д.Б., Косимов З.К., Хомидов Д.Д., Киямов С.Э. Комплексный полифункциональный раствор Реосорбилакт в интенсивной терапии эндогенной интоксикации у больных острым перитонитом. *Научно-практический журнал ТИППМК*. 2011; № 2: с. 77-79.

34. Алиев Н.А., Бобиев А.Б., Хамидов Д.Б., Баротов Э.Д., Буриев Т.Н., Курбанов Д.А. и др. Реосорбилакт и Латрен в коррекции эндогенной интоксикации и оксидантного стресса у больных острым деструктивным панкреатитом. *Медицина неотложных состояний*. 2015; том 64, № 1: с. 57-59.

35. Проничев В., Стяжкина С., Михайлов А. Эффективность лечения Реосорбилактом пациентов с синдромом диабетической стопы. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2016; № 2: с. 30-32.

36. Рижко О.О. Інфузійна терапія Реосорбілактом. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2002; № 1: с. 94-96.